

褐色細胞腫におけるクロモグラニンAおよびパンクレアスタチン濃度の臨床的意義について

著者	三浦 和歌子
号	3092
発行年	1998
URL	http://hdl.handle.net/10097/21832

氏 名（本籍） ^み三 ^{うら}浦 ^わ和 ^か歌 ^こ子

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 3 0 9 2 号

学位授与年月日 平 成 10 年 9 月 9 日

学位授与の条件 学位規則第 4 条第 2 項該当

最 終 学 歴 平 成 2 年 3 月 31 日
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 褐色細胞腫におけるクロモグラニン A およびパン
クレアスタチン濃度の臨床的意義について

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 伊 藤 貞 嘉 教授 佐 藤 徳太郎

教授 折 笠 精 一

論文内容要旨

【背景】

クロモグラニン A (CgA) は、1967 年ウシ副腎髄質の分泌顆粒に存在する可溶性タンパクから抽出された酸性糖タンパクである。CgA は副腎髄質細胞のみならず、他の神経内分泌細胞にも広く存在する。したがって、CgA は免疫組織学的には神経内分泌腫瘍の特異的なマーカーとして有用性が認められている。また、パンクレアスタチン (PS) は、1986 年ブタ膵臓から抽出された 49 個のアミノ酸で同様に神経内分泌腫瘍のマーカーとして知られているが、褐色細胞腫については現在未詳である。一方、褐色細胞腫の臨床では、カテコールアミン (CA) の測定や各種画像診断法の進歩により、典型的な症例の診断は容易なものとなっているが、症状の乏しい症例や CA の生成ないし分泌量が少ない症例並びに術後の転移性再燃例などの早期診断が問題点として残っており、特に遠隔転移が証明されない悪性例の術前診断は現在殆ど不可能である。

【目的】

血漿 CgA 濃度および血漿 PS 濃度を測定し、関連する臨床的指標と比較して褐色細胞腫、特に悪性褐色細胞腫の腫瘍マーカーとしての臨床的意義について検討することを目的とした。

【方法】

検索対象は褐色細胞腫 20 例（男性 9 例，女性 11 例）の手術前後，（うち 6 例は転移をきたし，悪性例と診断された症例），並びに正常対照群 40 例である。CA は高感度蛍光測定法 (trihydroxyindole 法)，血漿 CgA は enzyme-linked immunosolvent assay (ELISA) 法，血漿 PS は radioimmunoassay (RIA) 法で測定した。

【結果】

正常対照群の血漿 CgA は $11.3 \pm 0.5 \text{ U/L}$ (mean \pm SEM)，良性褐色細胞腫例では手術前 $200 \pm 30 \text{ U/L}$ と高値を示し，術後は $14 \pm 1 \text{ U/L}$ と正常化した。悪性例では，初回手術前値および転移による術後再燃時には全例で異常高値を示し，良性例に比べても有意に高値であった。血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度に対する CgA 濃度の比は，正常対照群，褐色細胞腫の良性例および悪性例で，それぞれ 0.08 ± 0.06 ， 0.06 ± 0.02 および 1.22 ± 0.63 であり，悪性例は良性例や正常対照群に比して有意な高値を示した ($p < 0.001$)。良性例における血漿 CgA 濃度と腫瘍重量との間には正の相関が認められた ($r = 0.879$ ， $p < 0.001$)。

良性例における手術前の血漿 PS 濃度は $704 \pm 174 \text{ pg/ml}$ で、正常対照群 ($8.1 \pm 0.4 \text{ pg/ml}$) に比べて有意の高値を示した。術後、血漿 PS 濃度は正常域に低下した。悪性例における血漿 PS 濃度は全例で高値を示し、良性例の値に比べても有意に高値であった。血漿 PS 濃度の血漿 NE 濃度に対する比も悪性例 (4.03 ± 2.64) は、正常対照群 (0.05 ± 0.02) および良性例 (0.08 ± 0.01) に比べて有意に高値であった。

良性例における血漿 CgA 濃度や血漿 PS 濃度は血漿 NE 濃度とそれぞれ有意な相関を示した。悪性例の診断時における血漿 CgA と PS 濃度は血漿 CA が正常にとどまる症例でも高値を示し、血漿 NE 濃度とは相関せず、良性例とは異なる特性を示した。

【結 論】

褐色細胞腫例において血漿 CgA や PS は異常高値を示し、血漿 CA 濃度が正常域内にとどまる場合でもこれらが高値を示す症例の存在することが証明された。また血漿 CgA および PS 濃度の血漿 NE 濃度に対する比率の増大が悪性例の診断に有用である可能性が示唆された。これらの知見は、血漿 CgA および血漿 PS 濃度が褐色細胞腫に対する腫瘍マーカーとして優れた有用性を有することを示す。

審 査 結 果 の 要 旨

クロモグラニン A (CgA) は、1967 年ウシ副腎髄質の分泌顆粒に存在する可溶性タンパクから抽出された酸性糖タンパクである。CgA は副腎髄質細胞のみならず、他の神経内分泌細胞にも広く存在する。CgA はカテコールアミン(catecholamine, CA)や各種のペプチドホルモンと共に分泌顆粒内に存在し、開口分泌機序(exocytosis)を介して血中に分泌される。CgA には、A, B, C の 3 種類が知られているが、CgA は顆粒成分の 40%を占め、最も代表的な Cg である。血漿 CgA については、ヒト組織では副腎髄質が主たる放出源であることから、褐色細胞腫における変化について注目され、一部検討がなされているが、褐色細胞腫に対する血漿 CgA の診断的価値は確立されていない。

また、パングレアスタチン (PS) は、1986 年ブタ脾臓から抽出された、前駆体が CgA の 49 個のアミノ酸で、同様に神経内分泌腫瘍の免疫組織学的マーカーとして知られているが、褐色細胞腫における血漿中 PS については、現在未詳である。一方、褐色細胞腫の臨床では、カテコールアミンの測定や各種画像診断法の進歩により、典型的な症例の診断は容易なものとなっているが、症状の乏しい症例や CA の生成ないし分泌量が少ない症例並びに術後の転移性再燃例などの早期診断が問題点として残っており、特に遠隔転移が証明されない悪性例の術前診断は現在殆ど不可能である。本研究では 20 例の褐色細胞腫例（6 例の悪性例を含む）を対象として、術前、術後における血漿及び尿中 CA、血漿 CgA、並びに血漿 PS 濃度の推移を測定し、各測定値の診断的有用性について検討を加えた。

本研究により、褐色細胞腫において血漿 CgA や PS は異常高値を示し、血漿 CA 濃度が正常域内に留まる場合でもこれらが高値を示す症例の存在することが証明され、また、血漿 CgA 及び PS 濃度の血漿 NE 濃度に対する比率の増大が悪性例において認められることが初めて示された。特に、血漿 CgA や PS 濃度の測定は、血漿 CA 濃度が正常域内に留まる症例、並びに悪性例で診断的価値が高いことが明らかとなった。近年、画像診断の普及と進歩、並びに各種治療法の進歩により、悪性例でも長期間の経過を辿る症例が増加しており、血漿 CgA や PS 濃度の測定は CA の測定と共に、本疾患の診断と術後経過を的確に把握する上で極めて有用な指標になるものと考えられる。本研究で証明された以上の点は、褐色細胞腫の臨床上極めて重要な意義を有するものと考えられ、学位に値するものと思われる。